



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06016597 A**(43) Date of publication of application: **25 . 01 . 94**

(51) Int. Cl.

C07C205/38
A61K 31/135
A61K 31/165
C07C201/12
C07C205/35
C07C217/90
C07C219/34

(21) Application number: **05062721**(22) Date of filing: **26 . 02 . 93**(30) Priority: **02 . 03 . 92 JP 04 96122**(71) Applicant: **FUJI KAGAKU KOGYO KK**

(72) Inventor: **NOZOE SHIGEO**
TAKAHASHI AKIRA
NUNOSAWA TETSUJI
ENDO TAKESHI

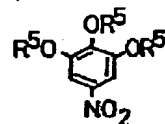
(54) **DIPHENOXYBENZENE DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION**

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

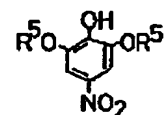
(57) Abstract:

PURPOSE: To easily obtain in high yield a new diphenoxybenzene derivative having excellent antineoplastic activity, thus useful as an antineoplastic agent, by condensing a 3,5-dihydroxyaniline derivative with two molecules of a halonitrobenzene derivative.

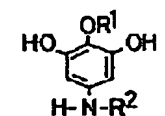
CONSTITUTION: A 3,4,5-tribenzyloxynitrobenzene of formula I [R^5 is (substituted) benzyl] is selectively debenzylated in the presence of a base into a 3,5-dibenzyloxy-4-hydroxynitrobenzene of formula II. The hydroxyl group at 4-site of the compound is then alkylated followed by reducing the nitro group with e.g. a palladium-carbon-based catalyst into an amino group, which is then acylated, followed by eliminating the benzyl groups at 3 and 5-sites to form a 3,5-dihydroxyaniline derivative of formula III (R^1 and R^2 are each H, alkyl or acyl), which is, in turn, condensed with two molecules of a halonitrobenzene compound of formula IV (X is H or halogen; Y is halogen), thus obtaining the objective derivative of formula V (R^3 and R^4 are each nitro, amino, etc.).



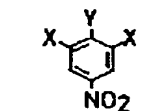
I



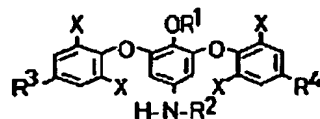
II



III



IV



V

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-16597

(43)公開日 平成6年(1994)1月25日

| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|-------|---------|-----|--------|
| C 0 7 C 205/38 | | 7188-4H | | |
| A 6 1 K 31/135 | | 8413-4C | | |
| 31/165 | A D U | 8413-4C | | |
| C 0 7 C 201/12 | | | | |
| 205/35 | | 7188-4H | | |

審査請求 未請求 請求項の数6(全 9 頁) 最終頁に続く

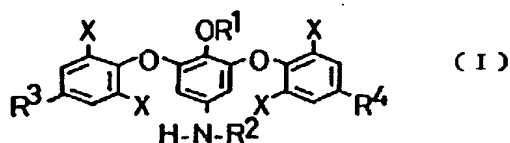
| | | | |
|-------------|-----------------|---------|---|
| (21)出願番号 | 特願平5-62721 | (71)出願人 | 390011877 富士化学工業株式会社 富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 |
| (22)出願日 | 平成5年(1993)2月26日 | (72)発明者 | 野副 重男 仙台市太白区八木山本町1-10-4番地 |
| (31)優先権主張番号 | 特願平4-96122 | (72)発明者 | 高橋 昭 仙台市青葉区川内三十人町5-85-102番地 |
| (32)優先日 | 平4(1992)3月2日 | (72)発明者 | 布沢 哲二 富山県中新川郡上市町湯崎野360番地 |
| (33)優先権主張国 | 日本 (J P) | (72)発明者 | 遠藤 武 富山県中新川郡上市町広野1778-5番地 |

(54)【発明の名称】 ジフェノキシベンゼン誘導体及びその製造法

(57)【要約】

【構成】一般式

【式1】



(式中、Xは同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子を表し、R¹、R²は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アシル基を表し、R³、R⁴は同一又は異なってニトロ基、アミノ基又はアルキル置換基を有するアミノ基を表す。)で表されるジフェノキシベンゼン誘導体、製法及びその中間体化合物。

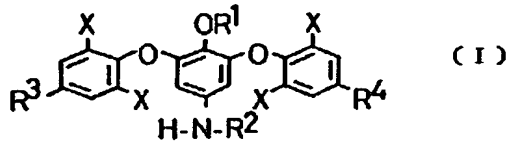
【効果】 新規な抗腫瘍作用を有するジフェノキシベンゼン誘導体、製造法及び有用な中間体化合物を提供できた。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】

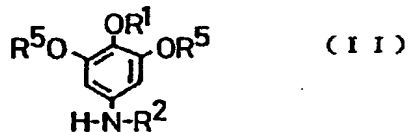


(式中、Xは同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子を表し、R¹、R²は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アシル基を表し、R³、R⁴は同一又は異なってニトロ基、アミノ基又はアルキル置換基を有するアミノ基を表す。) で表されるジフェノキシベンゼン誘導体。

【請求項2】 アルキル置換基を有するアミノ基がブチルアミノ基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 一般式

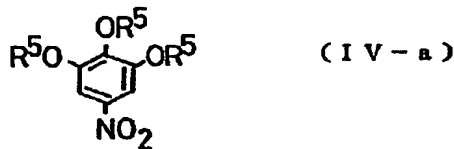
【化2】



(式中、R¹は、水素原子又はアルキル基を表し、R²は、水素原子又はアシル基を表し、R⁵は、水素原子、ベンジル基又は置換されていてもよいベンジル基を表す。) で表される化合物。

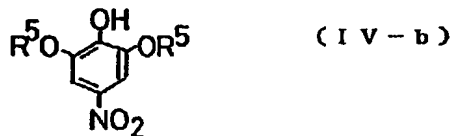
【請求項4】 一般式

【化3】



(式中、R⁵は、ベンジル基又は置換されていてもよいベンジル基を表す。) の化合物を、塩基の存在下、選択的に脱ベンジル化することを特徴とする一般式

【化4】

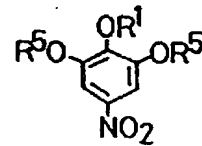


(式中、R⁵は上記に同じ。) で表される化合物の製造法。

【請求項5】 一般式

【化5】

2



* (式中、R¹は、水素原子又はアルキル基、R⁵は水素原子、ベンジル基又は置換されていてもよいベンジル基を表す。) で表される化合物。

【請求項6】 請求項1記載の化合物 (一般式 (I)) を有効成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗腫瘍作用を有する新規なジフェノキシベンゼン誘導体及びその製造に用いることができる有用な中間体に関する。

【0002】

【従来の技術】 本発明者らは、優れた抗腫瘍作用を有するジフェノキシベンゼン誘導体及びその製法を見出し、既に特許出願している (平成4年2月4日の特許出願)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、抗腫瘍作用のより改良された新規なジフェノキシベンゼン誘導体及びその製造法を提供することを目的とする。また本発明は当該化合物の製造に用いられる有用な中間体化合物及びその製造法を提供することも目的とする。

【0004】

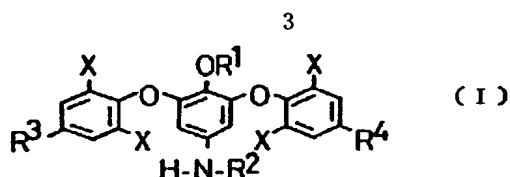
【課題を解決しようとする手段】 本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意研究を行ったところ新規なジフェノキシベンゼン誘導体及びその製造法を供することができた。また本発明者らは当該化合物の製造法において出発原料として用いることができる有用な新規なアニリン誘導体及びその製造法を提供することもできた。当該製造法は3, 4, 5-トリベンジルオキシニトロベンゼンを塩基の存在下処理すると、ニトロ基のパラ位に位置するベンジル基が選択的に除去され、3, 5-ジベンジルオキシ-4-ヒドロキシニトロベンゼンが収率よく得られるという本発明者らの知見に基づいてなされたものである。上記製法で得られた化合物、例えば3, 5-ジベンジルオキシ-4-ヒドロキシニトロベンゼンは、さらに分子中に有する置換基を常法に従って、適宜保護又はその保護基を除去するなどの操作を行うことにより、目的とする有用なアニリン誘導体に容易にかつ収率よく導くことができるなど工業上極めて有用な化合物である。

【0005】 本発明は、一般式

【0006】

【化6】

*



【0007】(式中、Xは同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子を表し、R¹、R²は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アシル基を表し、R³、R⁴は同一又は異なってニトロ基、アミノ基又はアルキル置換基を有するアミノ基を表す。)で表されるジフェノキシベンゼン誘導体、製造法及びその中間体化合物に関する。

【0008】一般式(I)中のハロゲン原子は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、フッ素原子を表す。

【0009】一般式(I)中のR¹、R²は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アシル基を表す。

【0010】ここでアルキル基は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などをあげることができる。

【0011】アシル基は、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基などをあげることができる。

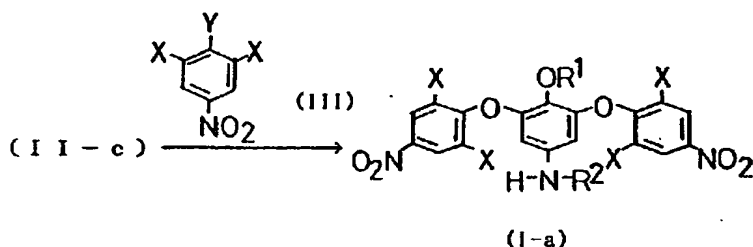
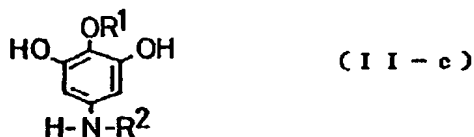
【0012】一般式(I)中、R³、R⁴は同一又は異なってニトロ基、アミノ基又はアルキル置換基を有するアミノ基を表す。ここでR³及びR⁴のアルキル置換基を有するアミノ基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基又はヘキシルアミノ基などをあげることができる。

【0013】本発明の一般式(I)の化合物は

【0014】一般式

【0015】

【化7】



【0024】一般式(I-b)で表されるR³、R⁴がアミノ基を表す化合物は、一般式(I-a)の化合物のR³、R⁴のニトロ基を酸化白金などを用いる常法に従って還元することにより得られる。すなわち、一般式(I-

*【0016】(式中、R¹、R²は、上記に同じ。)

【0017】で表される新規なアニリン誘導体に、一般式

【0018】

【化8】



【0019】(式中、Xは同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子を表し、Yはハロゲン原子を表す。)

【0020】で表される化合物を反応させることにより得ることができる。式中のYのハロゲン原子としては、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、フッ素原子のいずれでもよいが、好ましくは臭素原子である。一般式(II)で表される化合物、例えば、1-プロモ-2, 6-ジクロロ-4-ニトロベンゼンなどは公知の方法又は本発明者らの特許出願(平成4年2月4日の特許出願)に記載された方法に従って得ることができる。

【0021】すなわち一般式(I)の化合物でR¹及びR²がニトロ基である一般式(I-a)の化合物は、一般式(II-c)で表される化合物、ヨウ化銅、硫化水素テトラ-*n*-ブチルアンモニウムおよび水素化ナトリウムに窒素雰囲気下でジメチルスルホキシド(DMSO)を加え、約30分間攪拌し、泡が出なくなるのを確認した反応液にDMSOに溶解させた一般式(II)の化合物を加え、室温から100℃までの適宜な温度で30分から6時間反応させることにより得られる。

【0022】この反応は下記反応式で表される。

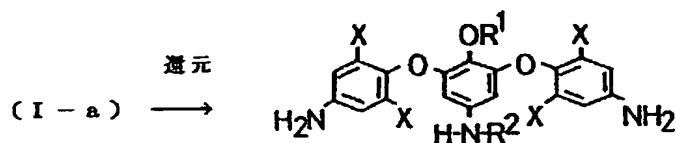
【0023】

【化9】

*

ことによって一般式 (I-b) の化合物が得られる。

【0025】この反応は以下の反応式で表される。



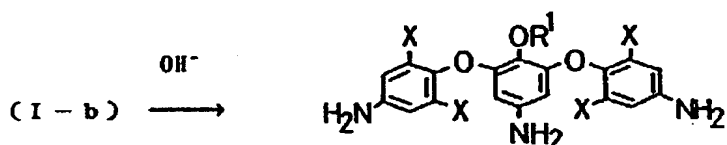
(I-b)

【0027】一般式 (I-b) の化合物の R² の置換基がアシル基の場合、このアシル基は常法により塩基と反応させることにより容易に除去することができる。すなわち、一般式 (I-b) の化合物の R² のアシル基は当該化合物をテトラヒドロフラン-メタノール混液などに溶解し、例えば水酸化ナトリウム水溶液を加え、80℃※

※で30分から8時間攪拌することにより除去される。その後、常法に従って後処理することにより一般式 (I-c) の化合物が得られる。

【0028】この反応は下記反応式で表される。

【化11】



(I-c)

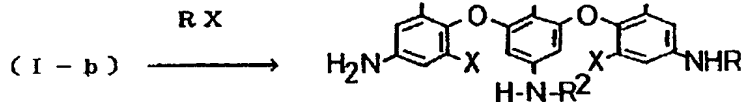
【0029】一般式 (I) の化合物で、R³、R⁴ のアミノ基がアルキル化された一般式 (I-d) の化合物は、一般式 (I-b) の化合物を常法に従って、アルキル化することにより得られる。例えば、一般式 (I-b) の化合物に、溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、一般式

RX

(式中、Rはアルキル基を表し、Xは脱離基を表す。)

で表されるハロゲン化アルキル、例えば臭化n-ブチル★

アルキル化



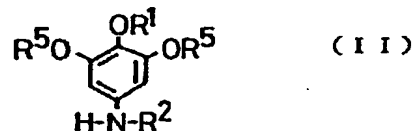
(I-d)

【0032】このようにして得られた一般式 (I-d) の化合物は、前述と同様の方法により脱アシル化することができる。すなわち、一般式 (I-d) の化合物をテトラヒドロフラン-メタノール混液に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、80℃で30分から6時間攪拌することにより脱アシル化できる。その後、常法により後処理することにより一般式 (I) で表される化合物が得られる。

【0033】本発明は、また一般式

【0034】

【化13】



★【0035】(式中、R¹、R²、R⁵は上記に同じ。)

【0036】で表される新規なアニリン誘導体及びその製造法に関する。

【0037】上記一般式 (I I) の化合物は本発明の出発原料化合物の製造に用いられる有用な化合物である。

すなわち、一般式

【0038】

【化14】

☆



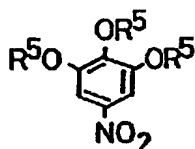
(I I - c)

【0039】(式中、R¹、R²は、上記に同じ。)

【0040】で表される化合物は、一般式

【0041】

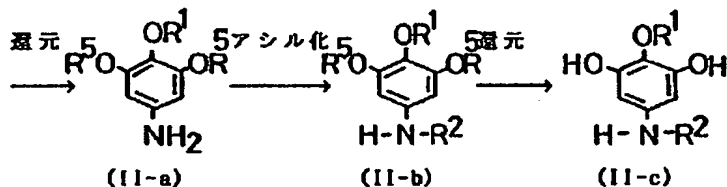
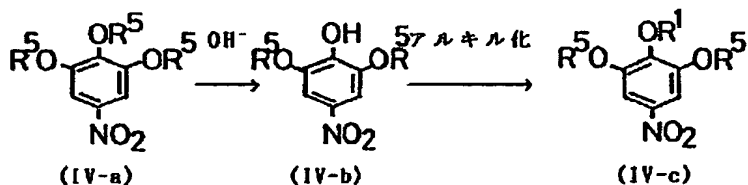
【化15】



(I V - a)

【0042】(式中、R⁵は、ベンジル基又は置換されていてもよいベンジル基を表す。)

【0043】で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、選択的に脱ベンジル化し、一般式



【0049】より詳細には、上記一般式(I V - b)の化合物は、一般式(I V - a)の化合物を溶媒中、塩基の存在下、選択的に脱ベンジル化し、その後、常法に従って後処理することにより得ることができる。

【0050】上記選択的な脱ベンジル化反応に用いることができる溶媒の例としてはジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどをあげることができる。

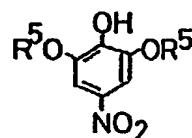
【0051】塩基としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属の水酸化物又は炭酸塩などであり、例えば水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム又はこれらのリチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、バリウム塩などがあげられる。

【0052】これらの塩基は0.1~6N、好ましくは3~4Nの水溶液として前述の溶媒と混合して使用する。

【0053】塩基の使用量は、使用する溶媒の種類または組合せにより異なるが、一般式(I V - a)の化合物の1モルに対し塩基が0.1から6モルの範囲であ

*【0044】

【化16】



(I V - b)

【0045】(式中、R⁵は上記に同じ。)

【0046】で表される化合物とし、次いで、一般式

10 (I V - b)の化合物のヒドロキシ基をアルキル化し一般式(I V - c)の化合物とし、次いでニトロ基を還元し一般式(I I - a)の化合物とし、次いで得られたアミノ誘導体をアシル化し一般式(I I - b)とし、次いで還元にてベンジル基又は置換されていてもよいベンジル基を除去することにより得られる。

【0047】この反応は下記反応式で表される。

【0048】

*【化17】

る。

【0054】反応温度は、原料の種類、使用する溶媒、塩基の種類により異なるが室温から150℃の間の適宜な温度であり、好ましくは60℃から140℃の間の温度である。

【0055】反応時間については、原料の種類、反応温度、塩基の種類、溶媒の種類その他の条件により異なるが、通常は、数10分から数時間である。その後、常法に従って後処理することにより、一般式(I V - b)の化合物が得られる。

【0056】一般式(I I)中のR⁵は、ベンジル基又は置換されていてもよいベンジル基であり、例えば、メチルベンジル基、メトキシベンジル基、ハロゲンベンジル基、ニトロベンジル基などがあげられる。

【0057】上記反応に用いられる一般式(I V - a)の化合物、例えば、3, 4, 5-トリベンジルオキシニトロベンゼン、公知の方法に従って1, 2, 3-トリベンジルオキシベンゼンに溶媒中で硝酸を反応させるこ

とにより得られる (J. Org. Chem., 15巻, 844頁, 1950年)。

【0058】一般式 (IV-c) の化合物は、一般式 (IV-b) の化合物のヒドロキシ基を常法に従ってアルキル化することにより得られる。

【0059】すなわち、一般式 (IV-c) の化合物は、一般式 (IV-b) の化合物のヒドロキシ基を常法に従って溶媒中、塩基の存在下、ハロゲン化アルキル又は硫酸ジメチル、硫酸ジエチルなどと反応させアルキル化し、その後、常法により後処理することにより得ることができる。

【0060】一般式 (IV-c) の化合物のニトロ基の還元反応は、一般式 (IV-c) の化合物を酢酸とエタノールの混液に溶解し、鉄粉を加え、120℃で数分から1時間攪拌すると終了する。その後、常法により後処理することにより一般式 (II-a) の化合物が得られる。

【0061】上記製法で得られた一般式 (II-a) の化合物のアミノ基のアシル化は、常法により、例えば、溶媒中、ピリジンなどの塩基の存在下、カルボン酸の活性誘導体、例えば無水酢酸などを反応させることにより行うことができる。その後、常法により後処理することにより一般式 (II-b) の化合物が得られる。

【0062】一般式 (II-c) の化合物は、上記反応で得られた一般式 (II-b) の化合物を常法に従ってパラジウム-炭素を用いて接触還元し、その後常法に従って後処理することにより得ることができる。

【0063】本発明の化合物及び製造法を以下の実施例に示す。

【0064】(参考例1) 1, 2, 3-トリベンジルオキシベンゼン 5.0 g を酢酸 100 ml に溶解し、40℃に加熱し、30%硝酸 6 ml を滴下した。その後室温にて結晶が析出するまで攪拌した。反応液より結晶をろ取し、酢酸エチル-エタノールより再結晶し、無色針状晶として3, 4, 5-トリベンジルオキシニトロベンゼン 3.7 g (66%) を得た。

【0065】(実施例1) 3, 4, 5-トリベンジルオキシニトロベンゼン 0.5 g をジメチルスルホキシド 8 ml に溶解し、4 N水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、140℃で1時間攪拌した。反応液を2 N塩酸で中和後、ベンゼンで抽出し、有機層を水洗後、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン溶出部より3, 5-ジベンジルオキシ-4-ヒドロキシニトロベンゼン 270 mg (68%) を得た。

元素分析: C₂₀H₁₇NO₅として

計算値 (%): C 68.37; H 4.88; N 3.99

実測値 (%): C 68.50; H 4.96; N 3.81

¹H-NMR (CD₃OD-CDCl₃) δ ppm: 5.2

2 (4H, s), 7.20~7.53 (10H, m),

7.57 (2H, s)

【0066】(実施例2) 3, 4, 5-トリベンジルオキシニトロベンゼン 0.5 g をジメチルスルホキシド 8 ml に溶解し、3 N水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、100℃で30分間攪拌した。以下実施例1と同様に後処理することにより3, 5-ジベンジルオキシ-4-ヒドロキシニトロベンゼン 203 mg (51%) を得た。

【0067】(実施例3) 3, 4, 5-トリベンジルオキシニトロベンゼン 0.5 g をジメチルスルホキシド 8 ml に溶解し、4 N水酸化カリウム水溶液 10 ml を加え、120℃で1時間攪拌した。以下実施例1と同様に後処理することにより3, 5-ジベンジルオキシ-4-ヒドロキシニトロベンゼン 334 mg (84%) を得た。

【0068】(実施例4) 3, 5-ジベンジルオキシ-4-ヒドロキシニトロベンゼン 270 mg をテトラヒドロフラン 10 ml およびメタノール 5 ml に溶解し、硫酸ジメチル 0.5 ml を加え、室温で10 N水酸化ナトリウム水溶液 0.6 ml を滴下し、40~50℃で30分間攪拌した。反応液に氷水 30 ml を加え、ベンゼンで抽出し、有機層を水洗後、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3, 5-ジベンジルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン 261 mg (91%) を得た。

元素分析: C₂₁H₁₉NO₅として

計算値 (%): C 69.03; H 5.24; N 3.83

実測値 (%): C 69.14; H 5.13; N 3.89

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.97 (3H, s), 5.18 (4H, s), 7.22~7.54 (10H, m), 7.57 (2H, s)

【0069】(実施例5) 3, 5-ジベンジルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン 400 mg を酢酸 4 ml とエタノール 4 ml の混液に溶解させ、鉄粉 250 mg を加え、120℃で40分間攪拌した。次いで反応液を吸引ろ過し、ろ液に水 50 ml を加えベンゼン 50 ml で2回抽出した。有機層を水洗後、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下溶媒を留去した。乾固した残分を無水ピリジン 2 ml に溶解し、無水酢酸 1 ml を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水 30 ml を加えベンゼンで抽出し、有機層を水洗後、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン-酢酸エチル (10:1) 溶出部より、3, 5-ジベンジルオキシ-4-メトキシアセトアニリド 307 mg (74%) を得た。

元素分析: C₂₃H₂₃NO₄として

計算値 (%): C 73.19; H 6.14; N 3.71

実測値 (%): C 73.01; H 6.07; N 3.88

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.08 (3H,

s), 3.85 (3H, s), 5.08 (4H, s),

6.85 (2H, s), 7.15 (1H, bs), 7.21~7.52 (10H, m)

【0070】(実施例6) 3, 5-ジベンジルオキシ-4-メトキシアセトアニリド300mgをテトラヒドロフラン-エタノール(2:1)混合溶媒10mlに溶解し、10%パラジウム-炭素30mgを添加し、接触還元を行った。1時間後、ろ過し、減圧下溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン-酢酸エチル(1:1)溶出部より、3, 5-ジヒドロキシ-4-メトキシアセトアニリド144mg (92%)を得た。

元素分析: $C_9H_{11}NO_4$ として

計算値(%): C54.82; H5.62; N7.10

実測値(%): C54.98; H5.67; N6.95

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2.06 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.63 (2H, s)

【0071】(実施例7) 3, 5-ジヒドロキシ-4-メトキシアセトアニリド200mgをDMSO2mlに溶解し、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム125mg、硫酸テトラ-n-ブチルアンモニウム200mgおよび臭化銅20mgを加え、80℃で約30分間攪拌し、次いで1-ブromo-2, 6-ジクロロ-4-ニトロベンゼン810mgを加え100℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を乾燥(Na_2SO_4)後、減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン-酢酸エチル(50:1)溶出部より、3, 5-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-4-メトキシアセトアニリド222mg (38%)を得た。

元素分析: $C_{21}H_{13}N_3O_8Cl_4$ として

計算値(%): C43.70; H2.27; N7.28

実測値(%): C43.91; H2.13; N7.11

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2.00 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.57 (2H, s), 7.14 (1H, bs), 8.31 (4H, s)

【0072】(実施例8) 3, 5-ビス-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)-4-メトキシアセトアニリド60mgのエタノールに懸濁液に酸化白金10mgを加え、水素気流下4時間攪拌する。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、残分をプレパラティブTLCに付し、ベンゼン-アセトン(4:3)で展開し、3, 5-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノキシ)-4-メトキシアセトアニリド49mg (91%)を得た。

元素分析: $C_{21}H_{17}N_3O_4Cl_4$ として

計算値(%): C48.77; H3.31; N8.12

実測値(%): C48.68; H3.40; N7.98

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.91 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.50 (2H, s),

6.75 (4H, s)

【0073】(実施例9) 3, 5-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノキシ)-4-メトキシアセトアニリド20mgをテトラヒドロフラン0.5mlおよびメタノール1mlに溶解し、4N水酸化ナトリウム水溶液0.2mlを加え、80℃で6時間攪拌した。反応液を0.5N塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルプレパラティブTLCに付し、ベンゼン-アセトン(4:3)にて展開し、3, 5-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノキシ)-4-メトキシアニリン17mg (92%)を得た。

元素分析: $C_{19}H_{15}N_3O_3Cl_4 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%): C47.13; H3.33; N8.68

実測値(%): C47.19; H3.37; N8.54

1H -NMR (CD_3OD) δ ppm: 3.98 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.74 (4H, s)

【0074】(実施例10) 3, 5-ビス-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノキシ)-4-メトキシアセトアニリド60mgをアセトニトリル1mlに溶解し、臭化n-ブチル50 μ lとトリエチルアミン13 μ lを加え、80℃、1.5時間攪拌した。反応液に水2mlを加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧下溶媒を留去した。残分をシリカゲルプレパラティブTLCに付し、ベンゼン-アセトン(4:3)にて展開し、3-[4-(N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェノキシ)]-5-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノキシ)-4-メトキシアセトアニリド15mg (23%)を得た。

元素分析: $C_{25}H_{25}N_3O_4Cl_4$ として

計算値(%): C52.38; H4.40; N7.33

実測値(%): C52.21; H4.51; N7.24

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0.96 (3H, t, J=6.6Hz), 1.20~1.71 (4H, m), 1.90 (3H, s), 3.04 (2H, t, J=6.6Hz), 3.43~3.90 (2H, br), 4.11 (3H, s), 6.36 (1H, d, J=2.4Hz), 6.41 (1H, d, J=2.4Hz), 6.55 (2H, s), 6.61 (2H, s), 7.43 (1H, s)

【0075】(実施例11) 実施例9と同様にして、3-[4-(N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェノキシ)]-5-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノキシ)-4-メトキシアセトアニリドより、3-[4-(N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジクロロフェノキシ)]-5-(4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノキシ)-4-メトキシアニリン(94%)を得た。

元素分析: $C_{23}H_{23}N_3O_3Cl_4$ として

計算値(%): C52.00; H4.36; N7.91

実測値(%): C52.23; H4.30; N7.79

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.97 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.22~1.80 (4H, m), 2.53~3.50 (5H, br), 3.08 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.07 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.57 (2H, s), 6.68 (2H, s)

【0076】次に本発明化合物で一般式(I)で表されるジフェノキシベンゼン誘導体の抗腫瘍作用試験及び製剤例を示す。

【0077】抗腫瘍作用試験: 上記方法で得られたジフェノキシベンゼン誘導体の抗腫瘍作用は、癌種としてマウス白血病由来のL1210、マウス結腸癌由来のColon26、ヒト結腸癌由来のDLD-1及びヒト非小細胞肺癌由来のA549に対する細胞増殖抑制効果をイン・ビトロで試験することにより確認することができた。

【0078】(試験例1) 浮遊性細胞であるマウス白血病由来のL1210腫瘍細胞をRPMI1640培養液(10%牛胎児血清(FBS)、 $20\mu\text{M}$ -2-メルカプトエタノール及び $100\mu\text{g}/\text{ml}$ カナマイシンからなるもの)で 10^4 細胞数/mlとし、その2mlを培養試験管(Falcon No.2054)に分注し、炭酸ガスインキュベータ(タバイ社製、モデルLN A-122D)中、5%炭酸ガス下、 37°C で5時間イ *

*インキュベートしたのち、各濃度のジフェノキシベンゼン誘導体を添加し、さらに72時間培養した。細胞浮遊液を希釈後、細胞数をコールターカウンターで計測した。

【0079】薬剤の細胞増殖抑制効果は細胞毒性は IC_{50} (コントロール群を対照として、細胞の増殖を50%阻害する濃度)で示し、数値は各濃度で行ったトリPLICATE(triplicate)の値より算出することにより求めた。

【0080】(試験例2) 接着性細胞であるマウス結腸癌由来のColon26、ヒト結腸癌由来のDLD-1またはヒト非小細胞肺癌由来のA549の場合にはMEM培養液(10%牛胎児血清(FBS)及び $60\mu\text{g}/\text{ml}$ カナマイシンからなる)で 5×10^3 細胞数/mlとし、その2mlを培養皿(Coster No.3512)に分注した。5%炭酸ガス下 37°C で24時間インキュベートしたのち、各濃度のジフェノキシベンゼン誘導体を添加し、さらに72時間培養した。細胞をトリプシン処理し、希釈後、細胞数をコールターカウンターで計測した。

【0081】本発明の代表的な化合物についての試験結果は表1に示す通りであり、本発明の化合物は優れた抗腫瘍作用を示すことがわかる。

【0082】

【表1】

| 実施例 番 号 | $\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$ | | | |
|------------|--------------------------------|---------|-------|-------|
| | L1210 | Colon26 | A549 | DLD-1 |
| 8 | 38.02 | 35.86 | 35.99 | 41.69 |
| 9 | >23.5 | 11.99 | 1.88 | 1.57 |
| 11 | 0.22 | 0.34 | 0.17 | 0.06 |

【0083】急性毒性試験: 本発明の化合物(実施例11)の急性毒性(LD_{50})は、マウスに経口投与して調べた。その LD_{50} は $1000\text{mg}/\text{kg}$ 以上であった。

【0084】さらに本発明は、化合物(I)の1種またはそれ以上の化合物を含有する医薬組成物に関するものである。本発明の化合物は、種々の通常の投与方法により、ヒトに経口または非経口的に投与可能である。本発明の上記化合物(I)の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又はシロップ剤等による※

化合物(実施例11)

ラクトース

コーンスターチ

※経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与をあげることができる。これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、きょう味きょう臭剤などの添加剤を用いて、周知の方法で製造される。その使用量は、症状、年齢などにより異なるが、通常成人に対し、1日当たり $0.5 \sim 1000\text{mg}$ を1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【0085】(製剤例1) 次の成分を含む錠剤をそれ自体公知の方法で製造した。

100mg

25mg

20mg

| 15 | 16 |
|--------------------|-----------|
| ハイドロキシプロピルメチルセルロース | 4 m g |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 m g |
| PEG 6 0 0 0 | 2 m g |
| | 1 5 2 m g |

【0086】

【発明の効果】本発明により、優れた抗腫瘍作用を有するジフェノキシベンゼン誘導体、及びその製造に用いる*

* ことができる新規なアニリン誘導体及び当該化合物を製造するための新規な簡便かつ収率の良い製造法を提供することができた。

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|----------------------------|------|---------|-----|--------|
| C 0 7 C 217/90 | | 7457-4H | | |
| 219/34 | | 7457-4H | | |